

## 第一部

# 安全性データ収集の最適化 ガイドライン(案)の概要-(2)

製薬協 ICH E19 専門家作業部会  
トピックリーダー  
中外製薬株式会社 渡部ゆき子

# ICH E19 安全性データ収集の最適化 目次

1. 緒言
2. 一般的原則
- 3. 実施方法**
4. 他のガイドライン/規制との関係

## 第3項の目的

第2項で示した一般的原則を踏まえ、選択的な安全性データ収集を適用した試験の実施方法について、事例を示す。

## 3 実施方法（目次）

- 3.1 試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集
- 3.2 特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集
- 3.3 代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集
- 3.4 試験の初期での包括的な安全性データ収集と、その後の選択的な安全性データ収集

# 第3項：実施方法

## 留意事項①

選択的な安全性データ収集の利用は試験の実施や安全性解析において重要な複雑さを生じさせうる。個々の方法は、本ガイドラインを参照した上で慎重に計画され、関連する文書内に明確に記述されるべきである。

例：

- －試験実施計画書
- －モニタリングプラン
- －統計解析計画書等



# 第3項：実施方法

## 留意事項②

選択された方法にかかわらず、**患者の安全性を確保し**、各国並びに各地域の**法律及び規制を遵守**することが不可欠である。ある臨床試験に対して選択的な安全性データ収集の方法が用いられる場合、**安全性の所見が示される適切な文書にその方法を記述する**必要がある。

例：

- 一 臨床試験総括報告書 (CSR)
- 一 治験安全性最新報告 (DSUR)
- 一 定期的ベネフィットリスク評価報告 (PBRER) / 定期的安全性最新報告 (PSUR)
- 一 コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)



# 第3項:実施方法

## 留意事項③

以下の実施方法の例は全てを網羅するものではない。これらの方法は、承認前及び承認後のいずれの状況にも適用可能であり、**科学的根拠や正当性が必要**である。これらの方法を支持するデータは承認前の状況より、承認後の状況で入手できる可能性が高い。

### 3.1 試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集

試験の全ての患者に対して、試験期間中にわたり、

- 「2.1.2 一般的原則」に示されたパラメータが収集される。
- 逆に「2.1.1 一般的原則」に示されたパラメータは収集されない。

#### 2.1.1 収集を限定又は止める可能性

- 非重篤な有害事象
- ルーチンの臨床検査
- 併用薬情報
- 身体検査(バイタルサインを含む)
- 心電図

#### 2.1.2: 全ての状況で収集

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 被験薬の中止若しくは減量、又は併用療法の追加を含む介入に至った重要な有害事象
- 著しい臨床検査値異常
- 過量投与
- 妊娠
- 特に注目すべき有害事象
- 特に注目すべき臨床検査、バイタルサイン、心電図



### 3.1 試験の全ての患者に対する選択的な安全性データ収集

- 承認後の状況では、この方法は、例えば、他の観点の安全性は十分に特徴付けられているが、承認要件を満たすために、ある特定の安全性の懸念を検討する場合には有用となり得る。
- 承認前の状況においても、この方法を用いることが可能かもしれない。
  - 例えば、低密度リポタンパク質(LDL)コレステロールの低下が承認の根拠として用いられ、心血管リスクへの影響が検討される場合の脂質低下薬の開発プログラムを考える。終了した第2相試験に加えて、LDLコレステロールを主要評価項目とした2つの第3相試験が進行中であり、これらの試験で安全性を十分に評価するのに適切な曝露が示されるとする。試験依頼者が、重大な心血管系有害事象を主要評価項目とした3番目の臨床試験を開始したい場合に、上記の原則に照らし、利用可能なデータを考慮すると、この3番目の試験に対しては選択的な安全性データ収集の方法が正当化される可能性がある。

## 3.2 特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

- 追加の情報が重要であると考えられる特定の部分集団に対して包括的な安全性データを収集、他の患者集団に対しては選択的な安全性データが収集される。
  - 例：以前に実施された臨床試験に含まれる患者集団において、65歳以上の患者が少なかった場合、同じ適応症や関連する適応症に関して新たに実施する試験において、65歳以上の患者集団で完全なデータを収集することは有用である可能性がある。

### 【特定の部分集団の例】

- －年齢
- －地理的な場所・民族
- －性別
- －ベースラインの疾患の状態（腎障害、肝障害）
- －CYPの状態
- －遺伝的要因に基づくもの

### 3.3 代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と他の患者集団に対する選択的な安全性データ収集

- 有効性の試験では、十分な統計的検出力を得るために何千人もの患者を組み入れなければいけない場合もある。そのような大規模臨床アウトカム試験のような状況においては、組入れ予定の患者数が、非重篤な有害事象を適切に評価するために必要とされる患者数を大きく上回る場合がある。
- このような状況では、例えば、ランダムに選択された施設で完全なデータの収集が行われるというように、代表的な部分集団のみに対して包括的な安全性データが収集されることがありうる。

## 3.4 試験の初期での包括的な安全性データ収集とその後の選択的な安全性データ収集

- ベースラインから事前に決められた試験のある期間まで包括的な安全性データが収集され、その後、選択的な安全性データ収集が実施される。データモニタリング委員会が安全性データを検討し、その後の試験期間は選択的な安全性データ収集をすることに同意する場合がある。
  - 医薬品の重要な長期的な作用を評価するために計画された臨床試験で、臨床試験の早期(例えば1年間)に包括的な安全性データの収集を行うことで安全性が十分に特徴付けられる場合に、有用となりうる。

認知症、末期腎臓病、肝不全のような重要な転帰を抑制するための臨床試験を想定する。

- 有効性のために十分な統計的検出力を保つのに必要なイベントを収集するために3年を要すると仮定した場合、一旦、1年間継続した全ての患者に対してデータ解析が行われ、非重篤な有害事象が十分に特徴付けられたとみなされれば、その後は、安全性データ収集に選択的な方法を用いることは適切である可能性がある。
- その選択的な方法は、非重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査等の収集を中止し、臨床試験における来院頻度を減らすことに役立つであろう。試験実施計画書には、選択的な安全性データ収集への変更に先立ち、データモニタリング委員会の同意についての前向きな計画を含めるべきである。

# ICH E19 安全性データ収集の最適化

## 目次

1. 緒言
2. 一般的原則
3. 実施方法
4. **他のガイドライン/規制との関係**

## 第4項：他のガイドライン/規制との関係

本ガイドラインは臨床試験の実施や臨床安全性データの取扱い、承認後安全性データの取扱いに関連する他のICHガイドラインと併せて検討する。

E2A(治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて)

E2F(治験安全性最新報告)

E3(治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン)、

E6(R2)(医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドライン」の補遺)

E8(臨床試験の一般指針)

E17(国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則)

E2E(医薬品安全性監視の計画)

E2D(承認後の安全性情報の取扱い：緊急報告のための用語の定義と報告の基準)

E2C(R2)(定期的ベネフィット・リスク評価報告(PBRER))